

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(昭和2000)

(特許法第30条
第1項の適用を
受けようとする
特許出願)

昭和48年12月5日

特許庁長官 斎藤英雄殿

1 発明の名称

β-ヒドロキシケトン誘導体の製造法

2 発明者

東京都杉並区南荻窪1-15-8
向山光昭
(ほか2名)

3 特許出願人

東京都千代田区神田町2丁目9番地
大塚製薬株式会社
代表者 大塚正士

4 代理人

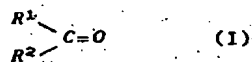
大阪市東区平野町2の10 平和ビル電話大阪(203)0941番(代)
(5665) 代理士 三枝八郎
(ほか2名)

明 細 書

発明の名称 β-ヒドロキシケトン誘導体の製造法

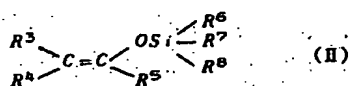
特許請求の範囲

1 一般式



〔式中 R^1 , R^2 は同一または異なつて置換基を有しまたは有しないアルキル基、アルケニル基、アリール基またはアラールキル基を示し、 R^1 と R^2 は共有する炭素原子と共にシクロアルキル環また窒素、酸素またはいかり原子を介してヘテロ環を形成してもよく、また R^1 は水素原子を示すこともできる〕

で表わされるカルボニル化合物と、一般式



⑬ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 50-84501

⑫公開日 昭50.(1975) 7. 8

⑬特願昭 48-136859

⑭出願日 昭48.(1973) 12. 5

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号

7118 43
6564 43 6532 44
6564 43 7375 44
6564 43

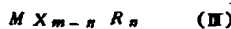
⑮日本分類

16 A5
16 B563
16 C54
16 C852
16 D2
16 E0

⑯ Int. Cl²

C07C 49/17
C07C 49/38
C07C 49/82
C07D 211/00
C07D 307/00
C07D 333/00

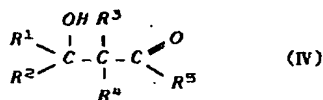
〔式中 R^3 , R^4 , R^5 は同一または異なつてアルキル基、アルケニル基、アリール基またはアラールキル基を示し、 R^3 と R^4 または R^4 と R^5 はそれぞれ互に結合してシクロアルキル環あるいは、さらに窒素、酸素またはいかり原子を介してヘテロ環を形成してもよく、また R^3 , R^4 が共に、またはいずれか一つが水素原子であつてもよい。 R^6 , R^7 , R^8 は同一または異なつて低級アルキル基、アリール基またはアルコキシ基を示す。〕
で表わされるケトン化合物の三置換シリルエーテルを一般式



〔式中 M は Zn , B , Al , Ti , Sn , Sb または Fe を示し、 X はハロゲン原子、 R は低級アルキル基を示す。なお m は2-5の整数、 n は0, 1または2を示す。ただし $m-n$ が0を示すことはない。〕

で表わされるルイス酸の存在下反応させると

を特徴とする一般式



(式中 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 は前記に同じ) で表わされる β -ヒドロキシケトン誘導体の製造法。

発明の詳細な説明

本発明は有機化合物の有用な中間体である β -ヒドロキシケトン誘導体の製造法に関する。

本発明者らは、さきにカルボニル化合物と、ケトン化合物の三アルキル置換シリルエノールエーテルとの反応を研究して、四ハロゲン化チタン系化合物の存在下 β -ヒドロキシケトン誘導体を製造する新規製造法を開発した(特願昭48-36899号明細書参照)が、その後、さらに研究をすすめて本発明を完成するにいたつた。

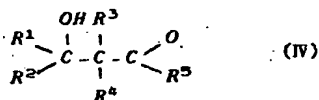
すなわち本発明は一般式

またはいずれか一つが水素原子であつてもよい。 R^6, R^7, R^8 は同一または異なつて低級アルキル基、アリール基またはアルコキシ基を示す。) で表わされるケトン化合物の三置換シリルエノールエーテルを一般式

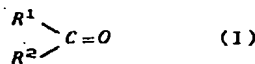


(式中 M は、 Zn, B, Al, Ti, Sn, Sb または Fe を示し、 X はハロゲン原子、 R は低級アルキル基を示す。なお m は2~5の整数、 n は0、1または2を示す。ただし $m-n$ が0を示すことはない。)

で表わされるルイス酸の存在下反応させることを特徴とする一般式

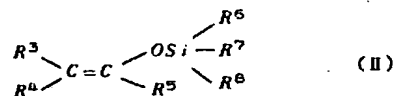


(式中 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 は前記に同じ) で表わされる β -ヒドロキシケトン誘導体の製造



(式中 R^1, R^2 は同一または異なつて置換基を有しまたは有しないアルキル基、アルケニル基、アリール基またはアラルキル基を示し、 R^1 と R^2 は共有する炭素原子と共にシクロアルキル環、また窒素、酸素またはいおう原子を介してヘテロ環を形成してもよく、また R^1 は水素原子を示すこともできる)

で表わされるカルボニル化合物と、一般式



(式中 R^3, R^4, R^5 は同一または異なつてアルキル基、アルケニル基、アリール基またはアラルキル基を示し、 R^3 と R^4 または R^4 と R^5 はそれぞれ互に結合してシクロアルキル環あるいは、さらに窒素、酸素またはいおう原子を介してヘテロ環を形成してもよく、また R^3, R^4 が共に、

法である。

本発明の原料の一つである一般式(II)のカルボニル化合物としては、 R^1 が水素原子であつて、 R^2 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ペンチル、ノニル等のアルキル基、シクロペンチル、シクロヘキシル等のシクロアルキル基、ベンジル、フェネチル、フェニル、プロピル等のアラルキル基またはフェニル、ビフェニル、ナフチル等のアリール基を有する各種アルデヒド、 R^1, R^2 が同一または異なつてメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ブテニル、ペンチル、ノニル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニル、ビフェニル、ナフチル等であるケトン誘導体、あるいはシクロペンタノン、シクロヘキサノン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、シクロオクタノン等の脂環式カルボニル化合物、あるいはピリジン、ピペリジン、フラン、チオフェン、ピラン等の複素環式化合物が挙げられる。

なお上記化合物の R^1 または R^2 で示されるアル

キル基、アルケニル基、アリール基、アラキル基中の水素原子はCl、BrまたはIあるいはニトロ基、三級アミノ基、シアノ基あるいはエトキシ基、メトキシ基等のアルコキシ基またはアセトキシ基、プロピオニルオキシ基等のアシロキシ基等の保護された水酸基あるいはチオアセタール、チオケタールで置換されていてもよい。

一般式Ⅳで表わされるケトン化合物の三置換シリルエノールエーテルは、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー第34巻第2324頁(1969年)記載の方法で製造され、一般式Ⅳ中の R^6 , R^7 , R^8 が同一の低級アルキル基特にトリメチル基の化合物が産業上有利に用いられ、その他トリエチル、トリフェニル等が挙げられるが、 R^6 , R^7 , R^8 が低級アルキル基、アリール基、低級アルコキシ基の任意の組合せであつてもよく、たとえばジメチルエチル、ジメチルフエニル、メチルジフェニル、ジメチルメトキシ、ジメトキシメチル等が挙げられる。

本反応に使用されるルイス酸としては塩化アル

ミニウム、塩化第二錫、塩化第二鉄、三塩化ホウ素、塩化亜鉛、臭化アルミニウム、臭化第二錫、三臭化ホウ素、沃化亜鉛、沃化第二錫、ジメチル塩化アルミニウム、モノエチルトリ塩化亜鉛、五塩化アンチモン、三臭化アンチモン等の無水塩が挙げられる。

本発明の反応に、一般式Ⅰのカルボニル化合物と、一般式Ⅳのケトン化合物の三置換シリルエノールエーテルは各当量用いられるが、上記ルイス酸塩類は約 $1/4$ ~4当量好ましくは $1/2$ ~2当量使用される。そしてこれらの反応は、無水条件で実施されるが、好ましくは窒素、アルゴン気流中で行なうのがよく、さらに溶媒の使用は反応を有利に進めることができる。使用される溶媒は本反応に支障を与え限り、どの溶媒でも使用され、使用される各原料およびルイス酸の種類ならびに反応温度にしたがつて適宜選択されるが、中でも塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素、石油エーテル、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素、

ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素が一般に用いられる。

本発明の反応は $-28 \sim 100^\circ\text{C}$ で行なわれる。しかし一般には室温においてもすみやかに反応は進行し、5~60分で反応を完了させたのち、水、アルコール類を加えてのち、蒸留、再結晶、シリカゲルクロマト等常法により精製して目的の β -ヒドロキシケトン誘導体とすることができる。

本発明の目的化合物である β -ヒドロキシケトン誘導体は有機化合物合成の中間体として有用であり、また本化合物をアルコール類に溶解したたとえば塩酸、リン酸、*p*-トルエンスルホン酸、酢酸等の酸、さらには三フッ化ホウ素その他の酸の存在下加熱反応させて α, β -不飽和ケトンとすることができる。したがつて本発明の反応中にも α, β -不飽和ケトンの副生、あるいは β -ヒドロキシケトンの水酸基がトリアルキルシリルにより置換された β -トリアルキルシリルオキシケトン類が副生することがある。

実施例 1

β -フェニルプロピオンアルデヒド0.67 g (5ミリモル) 塩化第二錫0.59 g (5ミリモル) を塩化メチレン30 mlに加え、室温攪拌下に1-(トリメチルシリルオキシ)-1-シクロペンテン0.78 g (5ミリモル) 塩化メチレン5 ml溶液を滴下し1時間攪拌したのち水50 mlを加えてエーテル抽出し、抽出液を水洗いのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去する。得られた蒸留残留物をベンゼンに溶解しシリカゲルクロマトにより精製して2-(フェネチルヒドロキシメチル)-シクロペンタノン535 mg (収率50%)を得る。他に脱水体である1-(2'-オキシシクロペンチリデン)-1-フェニルプロパンを280 mg (28%)得る。

2-(フェネチルヒドロキシメチル)シクロペンタノン

IR: 3475, 1725, 750, 700 cm^{-1}

NMR: スレオ体, 7.14 δ 5H, 3.79 δ 1H (OH), 3.52 δ 1H

エリスロ体 7.14 δ 5H, 3.56 δ 1H (OH),

4.081H

1-(2-オキソシクロペンチリデン)-1-フェニルプロパン

IR: 1720, 1640, 750, 700 cm^{-1}

NMR: 7.1685H, 6.4381H

実施例 2

シクロヘキサノン 0.48g (5ミリモル)、塩化亜鉛 0.82g (75ミリモル) を塩化メチレン 30ml に加え 0°C に冷却攪拌下に 1-フェニル-1-トリメチルシリルオキシビニル 0.96g の塩化メチレン 5ml 溶液を滴下し 2時間攪拌しての水 50ml を加え、エーテルで抽出する。抽出液を水洗いのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ液を減圧下に留去して得られる残留物をヘキサノンに溶解し、シリカゲルカラムクロマト精製して 1-ベンゾイルメチル-1-ヒドロキシシクロヘキサノン 0.3g (収率 30%) を得、他に 1-ベンゾイル 1-トリメチルシリルオキシシクロヘキサノン 0.674g (収率 50%) を得る。

1-ベンゾイル-1-メチルヒドロキシシクロ

元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$

C%

H%

計算値 81.78 7.84

実測値 81.59 7.82

実施例 4-9

実施例 1 に準じ各種ルイス酸を用いて表-1の結果を得る。

ヘキサノン

IR: 3500, 1670, 1210 cm^{-1}

NMR: 3.98(1H), 3.28(2H),

1.3~1.7(10H)

1-ベンゾイル-1-トリメチルシリルオキシシクロヘキサノン

IR: 1670, 1250, 840 cm^{-1}

NMR: 3.078(2H), 1.3~1.88(10H),

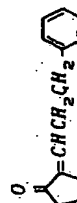
08(9H)

実施例 3

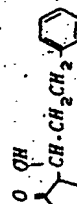
ヘリウムガス雰囲気中ジベンジルケトン 0.852g (5ミリモル) 三弗化ホウ素 1.5g を塩化メチレン 10ml に加え、室温攪拌下に 1-(トリメチルシリルオキシ)シクロヘキサノン 1.05g (5ミリモル) を加え 2時間反応する。水 30ml を加え攪拌し、塩化メチレン層を分取、水洗、脱水乾燥後塩化メチレンを減圧留去し、残留物を石油エーテルで洗い取り乾燥して 2-(ジベンジルヒドロキシメチル)シクロヘキサノンの白色粉末状物質 (融点 136°C) 1.04g (67%) を得る。

表 - 1

実施例 No.	反 応 条 件		生 成 物	
	金属塩(モル比)	溶 媒	時 間	
4	塩化亜鉛	塩化メチレン	1時間	II 5%
5	三弗化ホウ素	クロロホルム	1時間	27%
6	塩化アルミニウム	ジクロルエタン	1時間	25%
7	塩化第二鉄	塩化メチレン	1時間	38%
8	臭化亜鉛	ベンゼン	1時間	6%
9	三弗化アルミニウム	n-ヘキサゴン	30分	44%



II:



注 I:

5 添附 類の目録

- (1) 委 任 状 1 通
- (2) 明 細 1 通
- (3) 願 書 副 本 1 通
- (4) 特許法第30条第1項の適用
を受けようとする書面 1 通
- (5) 特許法第30条の規定に該当
することを証する書面 1 通
「ケミストリ レターズ No. 1973
(Chemistry Letters)
(昭和48年9月5日日本化
学会発行)」

6 前記以外の発明者及び代理人

(1) 発明者

神奈川県大和市南林間6-7-19
奈 良 坂 敏 一

徳島市南蔵本町3-1-2
板 野 和 央

(2) 代理人

大阪市東区平野町2の10 平和ビル

(6250) 弁理士 保 坂 信 礼

同住所内

(6521) 弁理士 三 枝 英 二

